MODULARIO LOA - 101



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività Ufficio Italiano Brevetti e Marchi Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale

N. MI2003 A 000822



REC'D 18 JUN 2004
WIPO PCT

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, II. 197 MAG. 2004

IL FUNZIONARIO

Diessa Paola Giuliane

PCT/EP200 4 / U 5 0 5 3 8

L MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE	MODIFICA INCIDENTIAL
FICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA MANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUI	BBLICO CHARLES TO THE STATE OF
RICHIEDENTE (I)	5 10.33 Euro
1) Denominazione ERREGIERRE S.p.A.	
Residenza S. PAOLO D'ARGON (BG) codic	B LOZ CZZ O FOR
2) Denominazione	307 010
Residenza codic	
RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.	•
·	10 111111111111111111111111111111111111
denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.	
via C.so di Porta Vittoria n. 19 città Milano	
DOMICILIO ELETTIVO destinatario	
viann	cap LIII (prov) LI
TITOLO classe proposta (sez/cl/scl) QO7J gruppo/sottogruppo \51\/\00\]	
Processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3	,7-disolfato
di Sodico	<u> </u>
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
NTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI L. NOXL. SE ISTANZA: DATA L.L./	N° PROTOCOLLO
INVENTORI DESIGNATI cognome nome cog	nome nome
2) BONALDI Matteo 4)	
PRIORITĂ allegato	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito S/R	
1) <u>nessuna</u> _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI	· ,
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione	
GENTRO ABILITATO DI RACCOLTA GOLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI	
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione L ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA	
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA GOLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA OCUMENTAZIONE ALLEGATA N. es.	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA OCUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. OC. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
ANNOTAZIONI SPECIALI nessuna CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. oc. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA DESSUDA	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. Cc. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) cc. 2) 1 PROV n. tav. 11.3 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) cc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale designazione inventore	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo L1/L1/L1/L1/L1
ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. Oc. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) Oc. 2) 1 PROV n. tav. 11.3 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 3) 1 Ris lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale designazione inventore	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo LL/LL/LL/LLLL LL/LL/LL/LLLL confronta singole priorità
ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA DEUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. DC. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DC. 2) 1 PROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) DC. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale DC. 4) 10 RIS designazione inventore DC. 5) 10 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo L1/L1/L1/L1/L1
ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. cc. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) cc. 2) 1 PROV n. tav. 1i.3 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) cc. 3) 1 Ris lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale cc. 4) 0 Ris documenti di priorità con traduzione in italiano cc. 5) Q Ris documenti di priorità con traduzione in italiano cc. 6) Q Ris autorizzazione o atto di cessione co. 7) 10 nominativo completo del richiedente	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo LL/LL/LL/LLLL LL/LL/LL/LLLL confronta singole priorità
ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUDA CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. DC. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DC. 2) 1 PROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) DC. 3) 11 FIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale DC. 4) 10 FIS designazione inventore DC. 5) 10 FIS documenti di priorità con traduzione in italiano DC. 6) 10 FIS autorizzazione o atto di cessione DUE CENTONO VANTUNO / 80	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo L1/L1/L1/L1/L1 L1/L1/L1/L1 confronta singole priorità
ANNOTAZIONI SPECIALI DESBURA DEUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. Oc. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) Oc. 2) 1 PROV n. tav. 1i3 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 3) 1 RS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale Oc. 4) Q RIS designazione inventore Oc. 5) Q RIS documenti di priorità con traduzione in italiano Oc. 6) Q RIS autorizzazione o atto di cessione Oc. 7) Q nominativo completo dei richiedente O attestati di versamento, totale Euro Duecentonovantuno/80 COMPRATO IL 18/04/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego Pallini	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo L1/L1/L1/L1/L1 L1/L1/L1/L1 confronta singole priorità
ANNOTAZIONI SPECIALI DESILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI DESILITATO DEGLIMENTAZIONE ALLEGATA N. es. DC. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DC. 2) 1 PROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) DC. 3) 11 RIS lettera d'incarlco, procura o riferimento procura generale DC. 4) 10 RIS designazione inventore DC. 5) 10 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano DC. 6) 10 RIS autorizzazione o atto di cessione DC. 7) 10 nominativo completo del richiedente DUE CENTONO VANTUNO / 80 DOMPILATO IL 18/04/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego Pallini DOMPILATO IL 18/04/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego Pallini	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocoilo L1/L1/L1/L1/L1 L1/L1/L1/L1 confronta singole priorità
ANHOTAZIONI SPECIALI DESSUNA DEUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. Oc. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) Oc. 2) 1 PROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 3) 11 RES lettera d'incarlco, procura o riferimento procura generale Oc. 4) 10 RES designazione inventore Oc. 5) 10 RES documenti di priorità con traduzione in italiano Oc. 6) 10 RES autorizzazione o atto di cessione Oc. 7) 10 nominativo completo del richiedente Due centonovantuno/80 COMPILATO IL 118/04/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) L Diego Pallini CONTINUA SI/NO INC	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo LI/LI/LI/LILI LI/LI/LI/LILI confronta singole priorità LI/LI/LI/LILI obbligator
ANNOTAZIONI SPECIALI DESMINA DEGUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. DC. 1) L. PROV. n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) DC. 2) L. PROV. n. tav. 11.3 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) DC. 3) L. RES lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale DC. 4) L. RES designazione inventore DC. 5) L. RES documenti di priorità con traduzione in italiano DC. 6) L. RES autorizzazione o atto di cessione DC. 7) L. NOMPRIATO IL 1.81/ L.A. L.A. L.A. L.A. L.A. L.A. L.A. L.A	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo LI/LI/LI/LILI LI/LI/LI/LILI confronta singole priorità LI/LI/LI/LILI obbligator
CENTRO ABILITATO BI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI DESCUDA DELIMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 10c. 1) 1	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
CHMENTAZIONI SPECIALI TOSSUMA COLIMENTAZIONE ALLEGATA N. es. Coc. 1) 1. PROV. n. pag. 2.0. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) Coc. 2) 1. PROV. n. tav. 11.3. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Coc. 3) 1.1 RIS lettra d'incarloc, procura o riferimento procura generale Coc. 4) 1. C. RIS designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore nominativo completo del richiedente Coc. 7) 1.0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano nominativo completo del richiedente Coc. 7) 1.0 nominativo completo del richiedente Compliato II. 1.8/0.4/12003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego Pallini CONTINUA SI/RO INC CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO L'anno DUEMILATRE DICTOTTO	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
ANNOTAZIONI SPECIALI DESSUNA DICUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. N. es. 1. 1	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
DEBMENTAZIONI SPECIALI DEBMENTAZIONE ALLEGATA N. es. Oc. 1) 1 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) Oc. 2) 1 PROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 3) 11 FROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 3) 12 FROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 3) 12 FROV n. tav. 113 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 4) 10 FRS designazione inventore Oc. 5) 10 FRS designazione inventore Oc. 6) 10 FRS decumenti di priorità con traduzione in italiano Oc. 7) 10 nominativo completo del richiedente Duecen tonovantuno/80 OMPRIATO IL 18/0/4/12003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego Pallini SONTINUA SI/NO INO DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MILANO DUERNILATRE DUECTOTTO	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo LI/LI/LI/LILILI confronta singole priorità LI/LI/LI/LILILI codice LI del mese di APRILE
ANNOTAZIONI SPECIALI DECUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. Oc. 1) 1.1 PROV n. pag. 2:0.1 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) Oc. 2) 11.1 PROV n. tav. 11.3.1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) Oc. 3) 11 EIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale Oc. 4) 10 EIS designazione inventore Oc. 5) 10 EIS documenti di priorità con traduzione in italiano Oc. 6) 10 EIS documenti di priorità con traduzione in italiano Oc. 7) 10 norninativo completo del richiedente Oc. 7) 10 norninativo completo del richiedente Oc. 7) 10 norninativo completo del richiedente Oc. 7) 11 EIS DUE CONTO VAN TUNO /80 COMPILATO IL LISI (D.41/12003 FIRMA DEL(I) HICHIEDENTE(I) L. Diego Pallini CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI LIMIANO VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo LI/LI/LI/LILILI confronta singole priorità LI/LI/LI/LILILI codice LI del mese di APRILE

rocesso per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 7-disolfato di Sodico rocesso di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato i Sodico comprendente;) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento dell'ammiscella di razione con un acido norganico fino ad un ph compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido rsodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.		3H000872	REG. A DATA DI DEPOS DATA DI RILASI	
ASSUNTO rocesso di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato i Sodico comprendente:) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento della miscela di razione con un acido norganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido resodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.	RO BREVETTO L		UAIA UI RILAS	· ·
ASSUNTO rocesso di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato i Sodico comprendente:) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento della miscela di razione con un acido norganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido resodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.	TOLO	nranarazione	dell'acidà lineades	neeicolico
rocesso di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato i Sodico comprendente:) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dar 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento dell'ar miscela di razione con un acido norganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido rsodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.	.7-disolfato di	Sodico	de il Acido disones	0551001100
i Sodico comprendente:) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento della miscela di razione con un acido norganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido rsodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.			•	
i Sodico comprendente:) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento della miscela di razione con un acido norganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido rsodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.			-	
i Sodico comprendente:) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento della miscela di razione con un acido norganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido rsodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.			•	•
i Sodico comprendente:) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare 'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di mmonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e uccessivo trattamento della miscela di razione con un acido norganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido rsodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione;) eliminazione dei sali presenti (per filtrazione) e successiva recipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico er diluizione con solvente organico.	IASSUNTO			•
DISEGNO 7730	Acido Ursodeso de trattamento de monico con bas uccessivo trattano de consolico fino recipitazione con la consolica de con	essicolico 3,7 dell'Acido Urs i organiche s amento della ad un pH comp o 3,7-disolfa dei sali pres dell'Acido Urs	disolfato di Ammo odesossicolico 3, odiche o basi inor miscela di razione oreso tra 3,0-4,5 a senti (per filtrazi	nico; 7-disolfato di ganiche sodiche e con un acido dare Acido luzione; one) e successiva
DISEGNO 773G	er diluizione d	con solvente d	organico.	
10.33 Euro 7730	er diluizione d	con solvente d	organico.	
₹77a0 °C	er diluizione d	con solvente d	organico.	
		con solvente d	organico	10.33 Euro
		con solvente d	organico.	10,33 Euro
		con solvente d	organico.	10.33 Euro
		con solvente d	organico.	10,33 Euro
		con solvente d	organico.	10,33 Euro
		con solvente d	organico.	10,33 Euro
		con solvente d	organico.	10,33 Euro
		con solvente d	organico.	10.33 Euro
		con solvente d	organico.	10,33 Euro
		con solvente d	organico.	10.33 Euro
	DISEGNO	con solvente d	organico.	10.33 Euro
		con solvente d	organico	10.33 Euro

ŋ.

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

3259PTIT

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato

di Sodico "

a nome: ERREGIERRE S.p.A.

MI 2003 A 0 0 0 8 2 2

con sede in: S. PAOLO D'ARGON (BG)

Inventori designati: FERRARI Massimo, BONALDI Matteo,

ZINETTI Fabrizio

18 APR. 2003

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

TECNICA ANTERIORE

L'Acido Ursodessosicolico (UDCA) è un prodotto ben noto (come descritto in The Merck Index, 12° edizione) ed altrettanto nota è la sua attività epato-protettiva tale da rendere l'UDCA un farmaco efficace nelle alterazioni qualitative e quantitative della funzione biligenetica, usato anche nella sintomatologia dispeptico-dolorosa da colecistopatie con o senza calcolosi, nelle discinesie delle vie biliari e sindromi associate, nelle alterazioni lipemiche da aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi. L'UDCA risulta praticamente insolubile in acqua, caratteristica questa che ne limita l'impiego terapeutico alle sole forme orali solide quali le capsule e le compresse.

Nell'arte sono anche descritti derivati dell'UDCA che, pur mantenendone le qualità terapeutiche di cui sopra, sono tali, poiché solubili in acqua, da poter essere somministrate in maniera diversa e con maggiore efficacia.

Tra queste forme derivate dell'acido Ursodessosicolico, di particolare interesse è l' Ursodesossicolico solfato acido, ed i corrispondenti sali sodici come descritti nei brevetti EP 117 570 e US 5,763,435.

In tali documenti vengono riportati processi di sintesi che contemplano l'uso di reattivi pericolosi e tossici quali il complesso piridina-anidride solforica o l'acido clorosolfonico e la piridina, in combinazione, in quest'ultimo caso, con fasi di lavorazione complesse e laboriose, in particolare, per la specifica tecnologia impiantistica necessaria per la separazione dell'intermedio di processo mediante cartucce assorbenti.

Era quindi sentita l'esigenza di un processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, capace di superare gli inconvenienti di pericolosità e tossicità legati all'uso dei reagenti necessari descritti nell'arte, ed in grado di evitare problemi impiantistici dovuti alla separazione dell'intermedio di processo mediante cartucce assorbenti.

SOMMARIO

E' stato ora scoperto un nuovo processo per la preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico a partire dall'Acido Ursodesossicolico, capace di superare gli inconvenienti tecnici e quelli legati alla necessità di passare attraverso reagenti pericolosi e tossici da manipolare, propri dei processi noti nell'arte.

La Richiedente ha inaspettatamente e sorprendentemente trovato un nuovo processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico a partire dall'Acido Ursodesossicolico mediante Acido Sulfammico comprendente la formazione quale intermedio di reazione

dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico. Il processo in oggetto è caratterizzato da pochi passaggi di facile applicabilità industriale ed alta resa, partendo da reagenti facilmente reperibili in commercio, di costo contenuto e più sicuri nella loro manipolazione rispetto alle materie prime indicate nell'arte nota.

DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: processo di sintesi dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

Figura 2: si riporta lo spettro IR dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico.

Figure 3-8: riportano i grafici e spettri di Massa dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico.

Figure 9-10: riportano spettri ¹H-NMR dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico in solvente DMSO-d₆.

Figura 11: riporta lo spettro ¹H-NMR dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico in solvente DMSO-d₆+D₂O.

Figura 12: riporta la spettro di Massa a trappola ionica con analisi spettrometrica in infusione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Costituisce pertanto un oggetto della presente invenzione un processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico comprendente:

a) Reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;



Notarbartolo & Gervasi S.p.A.,

b) Trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e successivo trattamento della miscela di reazione con un acido inorganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione.

La reazione alla fase a) è condotta preferibilmente in solvente aprotico, più preferibilmente in N,N-dimetilformammide, ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C, preferibilmente tra 80°C e 90°C.

Dalla miscela di reazione alla fase a) l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico è separato attraverso tecniche ben note nell'ambito del recupero dei prodotti in soluzione, preferibilmente per cristallizzazione frazionata con acetone.

Nella fase b) le basi inorganiche sodiche sono scelte dal gruppo consistente di: soda, sodio carbonato e sodio bicarbonato, preferibilmente soda; le basi organiche sodiche sono sodio acetato.

Nella fase b) il trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche viene fatto in solvente alcolico, preferibilmente in alcoli inferiori C_1 - C_4 , lineari o ramificati, più preferibilmente in metanolo , e sue miscele con altri solventi organici (es. Acetone) .

Il trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche è preferibilmente condotto ad una temperatura compresa tra –10°C e 30°C più preferibilmente tra 0 e 5°C, operando sotto vuoto per favorire l'eliminazione dell'ammoniaca liberata.

La successiva acidificazione della miscela di reazione dopo trattamento

W

con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche, allo scopo di portare il pH a valori compresi tra 3,0 e 4,5, preferibilmente tra 3,0-4,0, si effettua trattando la massa di reazione con un acido inorganico scelto dal gruppo consistente di: acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico all'85% (p/p), o loro miscele, preferibilmente con acido fosforico all'85%. Una delle forme di realizzazione, particolarmente preferita, del processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, comprende oltre alle fasi a) e b) di cui sopra, la fase c) di recupero dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dalla miscela di reazione, comprendente: c') l'eliminazione, per filtrazione, del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, e c") la precipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dal filtrato in cui la soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7disolfato di Sodico è concentrata per distillazione ed il residuo è ripreso con solvente organico, preferibilmente acetone, a dare l'isolamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

Nella fase c') la filtrazione per l'eliminazione del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, è favorita dal trattamento della miscela di reazione proveniente dalla fase b) con solventi organici, preferibilmente acetone.

Nella fase c") il residuo ottenuto dalla concentrazione per distillazione della soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico è ripreso con solventi organici o acqua o miscele di solventi ed acqua , preferibilmente usato l'acetone, ad una temperatura tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 55 e 65°C, e la sospensione così ottenuta



viene successivamente raffreddata a temperatura ambiente e filtrata ottenendo l'acido ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico come precipitato.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico di formula:

ottenuto quale intermedio nel processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, nonché il processo di sintesi dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico comprendente la Sulfammico, l'Acido Ursodesossicolico con dell'Acido reazione N,Npreferibilmente aprotico, più solvente preferibilmente in dimetilformammide, ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C, preferibilmente compresa tra 80°C e 90°C.

Più in particolare secondo la presente invenzione l'acido Ursodessossicolico in N,N-dimetilformammide, scaldato inizialmente a 40-60°C, preferibilmente 45-50°C, viene fatto reagire con Acido

W

Sulfammico ad una temperatura compresa tra 80 e 90°C.

Si raffredda la miscela di reazione ad un temperatura compresa tra 35 e 50°C, preferibilmente tra 40-45°C, vi si aggiunge un solvente organico, preferibilmente acetone raffreddando ulteriormente e si separa per filtrazione l'acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico, quale intermedio del processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.

L'acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico così ottenuto è aggiunto sotto agitazione ad una soluzione di soda in alcool alchilico, in questo caso metanolo, ad una temperatura compresa tra 0 e 5°C, ponendo l'intera miscela di reazione in un reattore sottovuoto per favorire l'eliminazione dell'ammoniaca liberatasi. Si porta il pH della miscela di reazione ad un valore compreso tra 3,0 e 4,5, preferibilmente tra 3,0 e 4,0, per aggiunta di un acido inorganico scelto dal gruppo consistente di: acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico all'85% (p/p), o loro miscele, preferibilmente l'acido fosforico all'85%.

Si ha la precipitazione di sali inorganici mentre l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico rimane in soluzione.

La sospensione ottenuta, a cui si aggiunge un solvente organico, preferibilmente acetone, è filtrata recuperando da una parte una soluzione che contiene l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico e dall'altra i sali inorganici.

La soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico, dopo eventuale ulteriore diluizione con acqua deionizzata, è concentrata per distillazione fino ad inizio precipitazione ed il residuo ripreso con un



solvente organico, preferibilmente acetone, ad una temperatura tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 55°C e 65°C, e la sospensione così ottenuta viene successivamente raffreddata a temperatura ambiente e filtrata ottenendo l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico come precipitato.

Come testimoniato da prove effettuate dalla Richiedente, il processo oggetto della presente invenzione permette di conseguire l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico mediante poche reazioni facilmente realizzabili caratterizzate da rese comprese tra oltre il 70% e il 90%, con solventi e reattivi facilmente reperibili in commercio, in condizioni di reazione blande e facilmente controllabili, partendo da reagenti di base quali l'Acido Ursodesossicolico e l'Acido Sulfammico facilmente reperibili sul mercato.

Sono riportati qui di seguito alcuni esempi a scopo illustrativo ma non limitativo della presente invenzione.

I prodotti e gli intermedi di reazione sono stati caratterizzati mediante tecniche di analisi FT-IR, HPLC/Massa (MS), analisi termica differenziale (DSC), NMR: ¹H, Massa a trappola ionica e elettrodo ionoselettivo per l'ammonio, nonché l'analisi elementare dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico.

I dati analitici riportati qui di seguito sono stati ottenuti nelle seguenti condizioni:

- spettri IR con tecnica FT-IR ottenuti da campioni in pastiglia di KBr;
- spettri NMR registrati su campioni sciolti in: DMSO-d₆ o DMSO-d₆+D₂O;



- spettri di Massa (MS) con tecnica HPLC/MS ottenuti per impatto elettronico 70 eV;
- spettri di Massa in infusione;
- spettri/termogrammi ottenuti con velocità di scansione 10°C/min in intervallo termico: 100°C→320°C.

Esempio 1 : preparazione dell'Acido Ursodessosicolico 3,7-Disolfato di Ammonico

In un reattore si caricano 50 g di Acido Ursodessosicolico (P.M.: 392,58, pari a moli 0,127) e 75 g di N,N-dimetilformammide. Si scalda la massa a 45-50°C, quindi si caricano 27 g di Acido Sulfammico (P.M.:97,1, pari a moli 0,278). Si scalda la massa reagente a 80°-90°C per trenta minuti, quindi si raffredda a 40-45°C e si aggiungono 400 g di acetone. Si agita la massa precipitata a 20-30°C, quindi si filtra il solido lavandolo con 75 g di acetone. Si ottengono 70 g di Acido Ursodessosicolico 3,7-Disolfato di Ammonico, pari ad una resa stechiometrica, riferita alla quantità di Acido Ursodesossicolico utilizzato, del 93,7%.

L'acido Acido Ursodessosicolico 3,7-Disolfato di Ammonico ottenuto e separato è stato così individuato e caratterizzato:

Dati analitici:

- Analisi FT-IR: 3500-2600 (O-H e NH₄⁺), 1711 (C=O),
 1220-1187 (O-SO₂-O) 1/cm; si veda lo spettro FT-IR di figura 2;
- Analisi HPLC/MS (m/z): 551, attribuzione [M 2NH₄]⁺, con M:

W

$$H_3C$$
 H
 $COOH$
 CH_3
 H
 H
 CH_3
 H
 H
 $COOH$
 CH_3
 H
 H
 $COOH$
 CH_3
 H
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 H
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 CH_4
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 CH_4
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_3
 CH_4
 $COOH$
 CH_3
 CH_4
 $COOH$
 CH_3
 CH_4
 $COOH$
 CH_3
 $COOH$
 CH_4
 CH_4
 $COOH$
 CH_4
 CH_4
 $COOH$
 CH_4
 CH_4
 CH_4
 $COOH$
 CH_4
 CH_4

m/z: 471

attribuzione

m/z: 453

attribuzione

R

si vedano inoltre gli spettri HPLC/MS riportati nelle figure 3-7.

- Analisi 1 H-NMR (200 MHz) in ppm: δ = 0,6 ppm (3H s 21-CH₃); δ =0,88 ppm (6H due s 18-CH₃, 19-CH₃); δ = 1,01-2,24 ppm (26H m tutti gli altri H alifatici); δ = 3,94 ppm (2H m 3-CH, 7-CH); δ = 6,9-8,1 ppm (9H m allargato OH e NH4 "exch.", in presenza di D₂O). L'analisi ha individuato la presenza di N,N-dimetil-formammide. Si vedano gli spettri 1 H-NMR riportati nelle figure 9-11.
- Analisi spettrofotometrica di Massa in infusione: risulta evidente la presenza dell'addotto dissociato ovvero non contenete i due gruppi ammonio; l'identità di tale addotto è confermato anche dalle due successive frammentazioni (MS2 e MS3). Oltre MS3 il composto non è soggetto ad ulteriori frammentazioni. si vedano inoltre gli spettri riportati nella figura 12.
- Analisi con elettrodo ionoselettivo ad ammonio: si è trovato nel campione un contenuto di azoto (ammoniacale) pari al 4,76%. Poiché il contenuto teorico di azoto del composto Acido Ursodessosicolico 3,7-Disolfato di Ammonico è del 4,77%, si ha ulteriore conferma della struttura:

Esempio 2: preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico

In un reattore si caricano 280 g di metanolo e 19,3 g di sodio idrato (P.M.: 40, pari a moli 0,48). Si agita a soluzione completa e si aggiungono a 0-5°C 70 g di Acido Ursodessosicolico 3,7-Disolfato di Ammonico (P.M.:586,68, pari a moli 0,12) ottenuto secondo l'Esempio 1. Si agita a 0-5°C per trenta minuti, ponendo il reattore sottovuoto per eliminare l'ammoniaca liberatasi, quindi si porta il pH della massa reagente a 3,0-4,0 colando circa 35 g di Acido Fosforico 85% (in questo modo si ha la precipitazione dei sali inorganici, mentre l'Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico resta in soluzione). Alla miscela di reazione si aggiungono poi 140 g di acetone e si filtra il precipitato dei sali, eliminandoli.

La soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico così ottenuta viene caricata in un reattore e dopo aver aggiunto 25 g di acqua deionizzata, viene concentrata per distillazione fino ad ottenere un residuo denso. Mantenendo la temperatura della massa a 55-65°C si versano infine 350 g di acetone. Si raffredda la massa precipitata a temperatura ambiente e si filtra il prodotto lavandolo con 70 g di acetone. Si secca a 80-90°C ottenedo 55 g di Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Sodico, pari ad una resa stechiometrica, riferita alla quantità di Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Acido Ursodesossicolico 3,7-Disolfato di Ammonico utilizzato, del 77,2%.

L'acido Acido Ursodessosicolico 3,7-Disolfato di Sodico ottenuto e separato è stato così individuato e caratterizzato:



10,33-Eur

Dati analitici:

• Analisi FT-IR = 3488 (O-H), 2943-2873 (C_{sp}^3 -H), 1711 (C=O), 1205-1211 (O-SO₂-O) 1/cm;

Analisi HPLC/MS (m/z): 356, attribuzione [M – 2(HOSO₃Na)]⁺;

m/z: 341

attribuzione

m/z:255

attribuzione

- Analisi ¹H-NMR (200 MHz) in ppm: δ = 0,6 ppm (3H s 21-CH₃); δ =0,88 ppm (6H due s 18-CH₃, 19-CH₃); δ = 0,86-2,16 ppm (26H m tutti gli altri H alifatici); δ = 3,92 ppm (2H m 3-CH, 7-CH); δ = 11,0-13,0 ppm (1H s allargato OH mobile).
- Analisi DSC: descrizione del termogramma con indicazione degli eventi termici:
- ✓ un'endoterma con picco a 167,16°C corrispondente alla fusione, seguita da esoterma con picco a 171,6°C per probabile cristallizzazione,

segue

- ✓ un'esoterma con picco a 176,83°C dovuta a fusione di un altro polimorfo;
- √ esoterma con picco a 272,63°C di decomposizione
- Analisi elementare:

Elemento	Calcolato %	Calcolato %	Trovato %
	per C ₂₄ H ₃₈ Na ₂ O ₁₀ S ₂	Per	
		C ₂₄ H ₃₈ Na ₂ O ₁₀ S ₂ •0,7H2O	
С	48,31	47,31	46,98
Н	6,42	6,51	6,57
Na	7,71	7,55	7,85
·S	10,73	10,51	11,09



RIVENDICAZIONI

- 1. Processo di preparazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico comprendente:
- a) reazione dell'Acido Ursodesossicolico con Acido Sulfammico a dare l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico;
- b) trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche e successivo trattamento della miscela di reazione con un acido inorganico fino ad un pH compreso tra 3,0-4,5 a dare Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico in soluzione.
- 2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la reazione alla fase a) è condotta in solvente aprotico.
- 3. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui il solvente aprotico è N,N-dimetilformammide.
- 4. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la reazione alla fase a) è condotta ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C.
- 5. Processo secondo la rivendicazione 4 in cui la temperatura è compresa tra 80°C e 90°C.
- 6. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico è separato dalla miscela di reazione alla fase a) per cristallizzazione frazionata con acetone.
- 7. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) le basi inorganiche sodiche sono scelte dal gruppo consistente di: soda, sodio carbonato e sodio bicarbonato.
- 8. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui le basi organiche

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

sodiche sono sodio acetato.

- 9. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) il trattamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche viene fatto in solvente alcolico.
- 10. Processo secondo la rivendicazione 9 in cui il solvente alcolico è scelto dal gruppo consistente di alcoli inferiori C₁-C₄, lineari o ramificati, o loro miscele.
- 11. Processo secondo la rivendicazione 10 in cui l'alcol è metanolo.
- 12. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) ll trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche è condotto ad una temperatura compresa tra -10°C e 30°C.
- 13. Processo secondo la rivendicazione 12 in cui la temperatura è compresa tra 0°C e 5°C.
- 14. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) il trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche è condotto operando sotto vuoto.
- 15. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella fase b) l'acidificazione della miscela di reazione dopo trattamento con basi organiche sodiche o basi inorganiche sodiche, si effettua trattando la massa di reazione con un acido inorganico scelto dal gruppo consistente di: acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico all'85% (p/p), o loro miscele.
- 16. Processo secondo la rivendicazione 15 in cui l'acido è acido fosforico all'85%.

- 17. Processo secondo la rivendicazione 1 comprendente inoltre la fase c) di recupero dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dalla miscela di reazione, comprendente: c') l'eliminazione, per filtrazione, del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, e c") la precipitazione dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico dal filtrato in cui la soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico è concentrata per distillazione ed il residuo è ripreso con solvente organico, preferibilmente acetone, a dare l'isolamento dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico.
- 18. Processo secondo la rivendicazione 17 in cui nella fase c') la filtrazione per l'eliminazione del precipitato dei sali inorganici formatisi dopo il trattamento di acidificazione, è favorita dal trattamento della miscela di reazione proveniente dalla fase b) con solventi organici, preferibilmente acetone.
- 19. Processo secondo la rivendicazione 17 in cui nella fase c") il residuo ottenuto dalla concentrazione per distillazione della soluzione contenete l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Sodico è ripreso con solventi organici, preferibilmente acetone, ad una temperatura tra 20°C e 70°C, più preferibilmente tra 55 e 65°C, e la sospensione così ottenuta viene successivamente raffreddata a temperatura ambiente e filtrata ottenendo l'acido ursodesossicolico 3,7-disolfato di sodico come precipitato.
- 20. Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico di formula:



- 21. Processo di sintesi dell'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico comprendente la reazione dell'Acido Ursodesossicolico con l'Acido Sulfammico
- 22. Processo secondo la rivendicazione 21 in cui la reazione con L'Acido Sulfammcio è condotta in solvente aprotico.
- 23. Processo secondo la rivendicazione 22 in cui il solvente aprotico è N,N-dimetilformammide.
- 24. Processo secondo la rivendicazione 21 in cui la reazione con l'Acido Sulfammico è condotta ad una temperatura compresa tra 40°C e 110°C.
- 25. Processo secondo la rivendicazione 24 in cui la temperatura è compresa tra 80°C e 90°C .
- 26. Processo secondo la rivendicazione 21 in cui l'Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di Ammonico è separato dalla miscela di reazione per cristallizzazione frazionata con acetone.

(FER/pd)

W

Milano, li 18 Aprile 2003

p. ERREGIERRE S.p.A.

Il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

Si certifica che detta traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

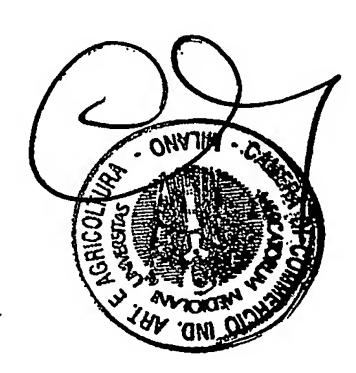
Milano, li 18 Aprile 2003

p. ERREGIERRE S.p.A.

Il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A. O SELINE TRANSPORTORIO A CONTRACTORIO A CONTRACTORI Unico . \equiv Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato OSO₃NH₄ OSO3Na Acido Ursodesossicolico 3,7-disolfato di CH₃ ·I ·I I I I I CH3 CH3 di sodico NH4OSO3 NaOSO3 ammonico \widehat{a} 9 COOH 2003 A 0 0 0 8 2 2 CH3 di ammonico (I) OH I Acido Ursodesossicolíco Acido Ursodesossicolico CH3 ► · ONWIN 3,7-disolfato AGRICOLT

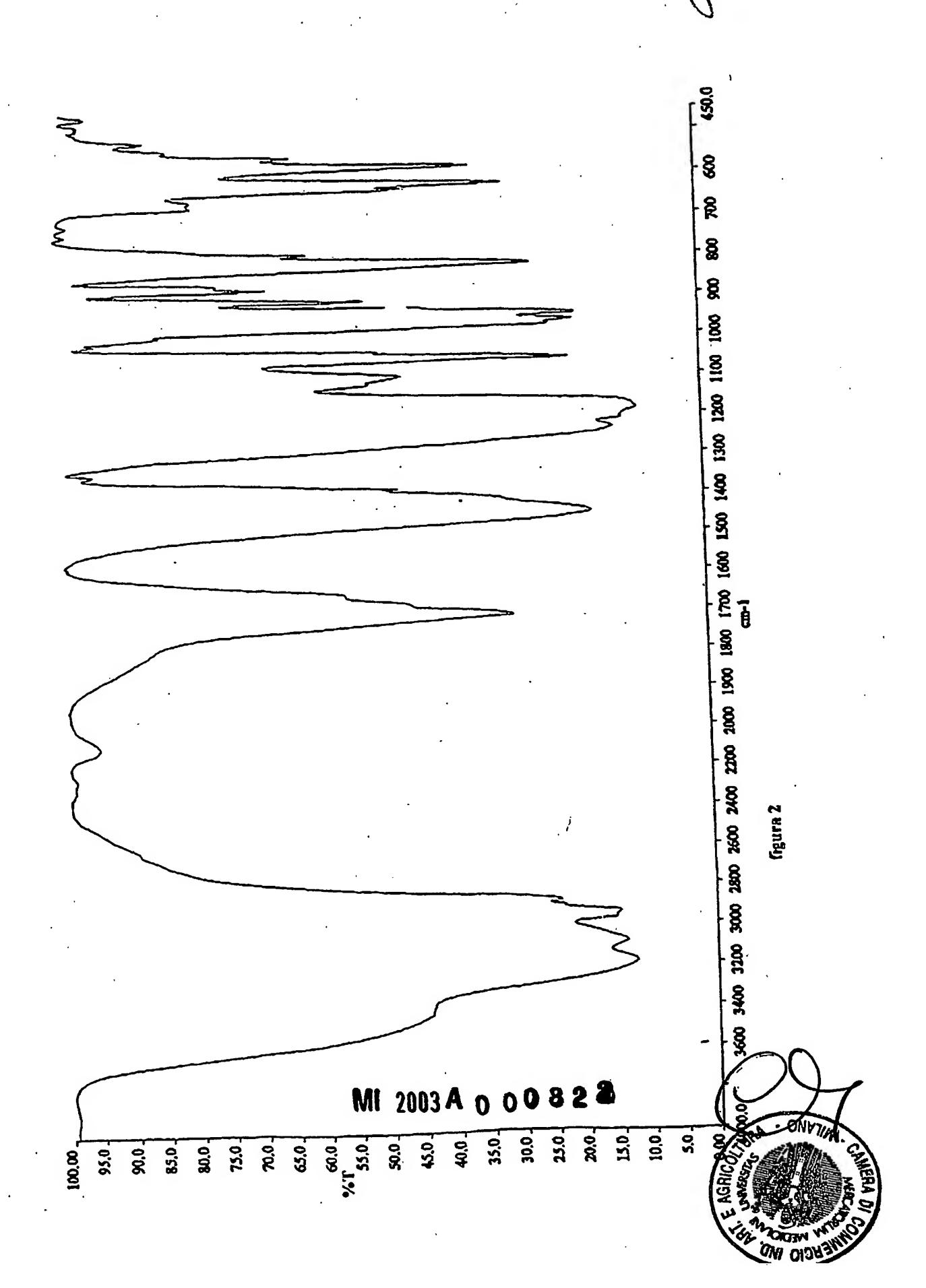
esi dell'AcidoUrsodesossicolico 3,7-disolfato Figura 1: processo di sint di Sodico

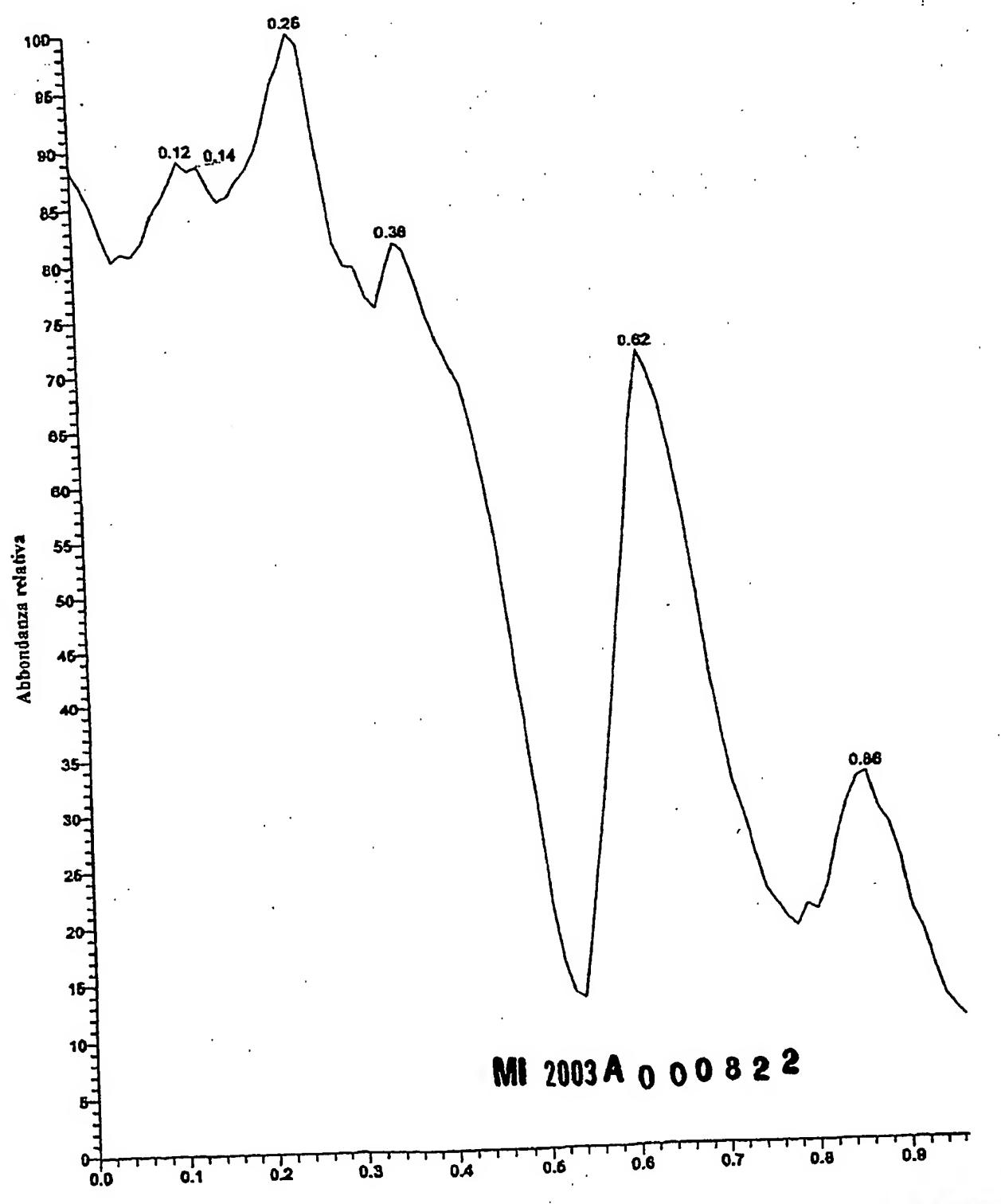
COOH

I.

E T

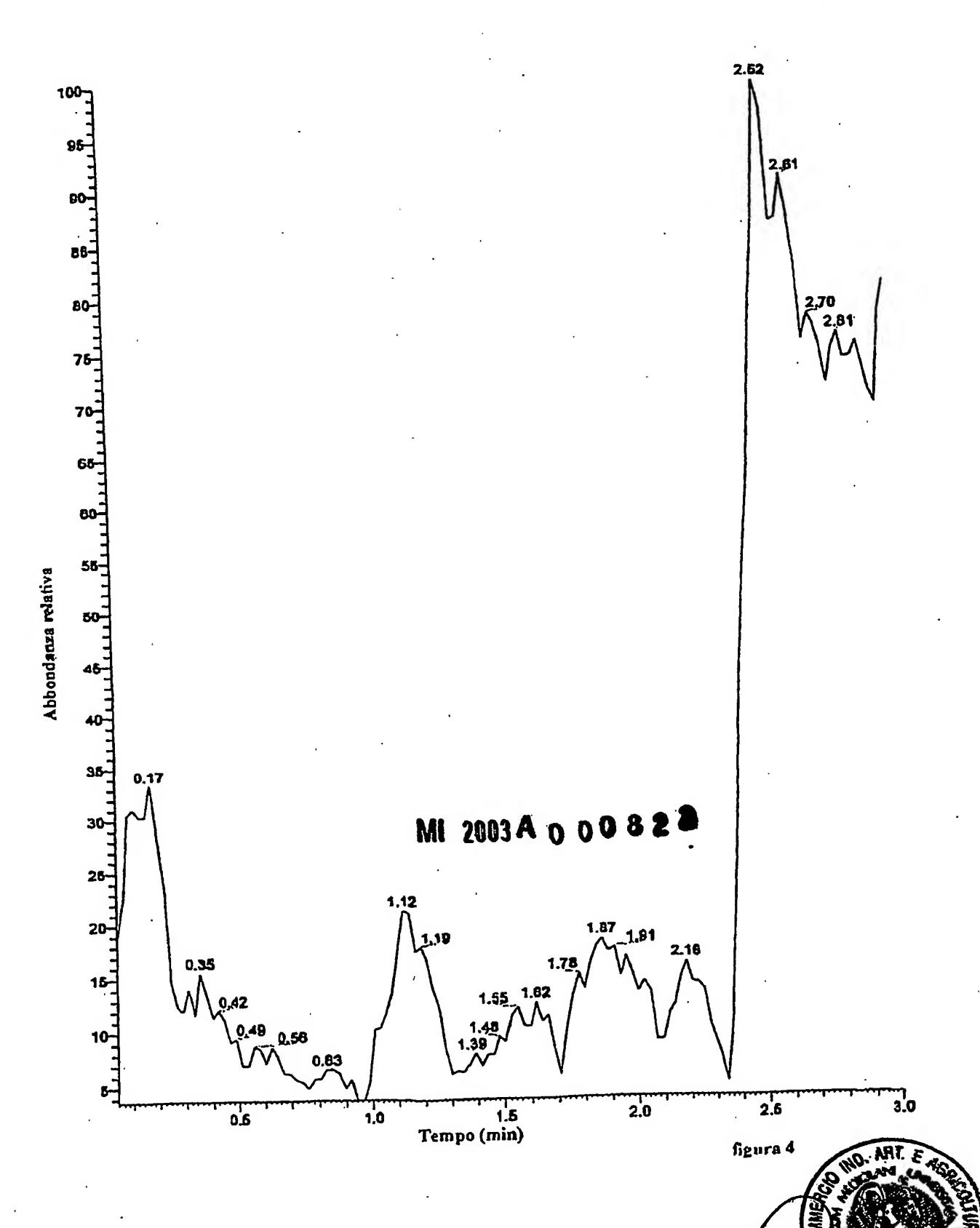
CH3





Tempo (min)





NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

LANGE DE LA CONTROL DE LA C

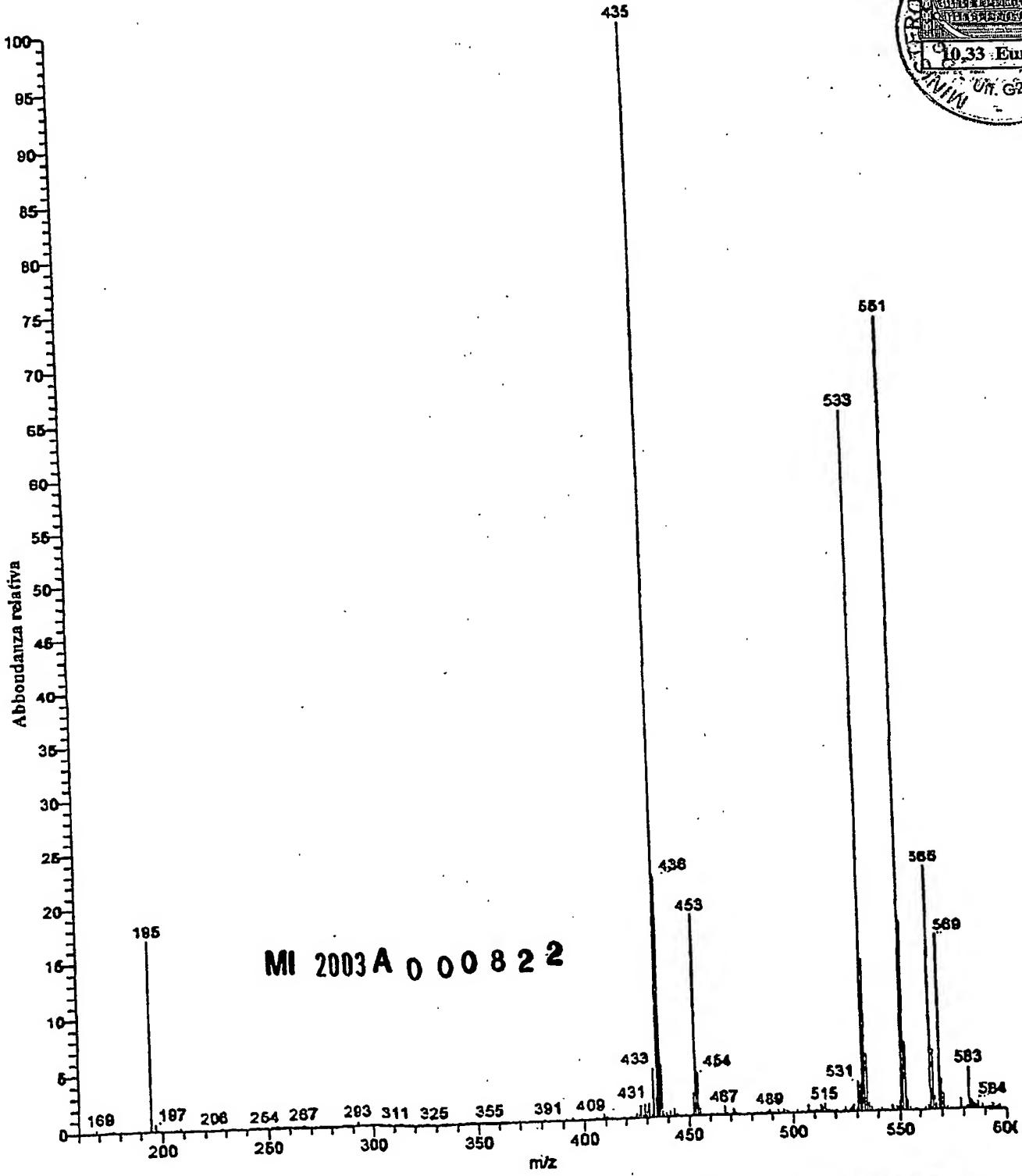
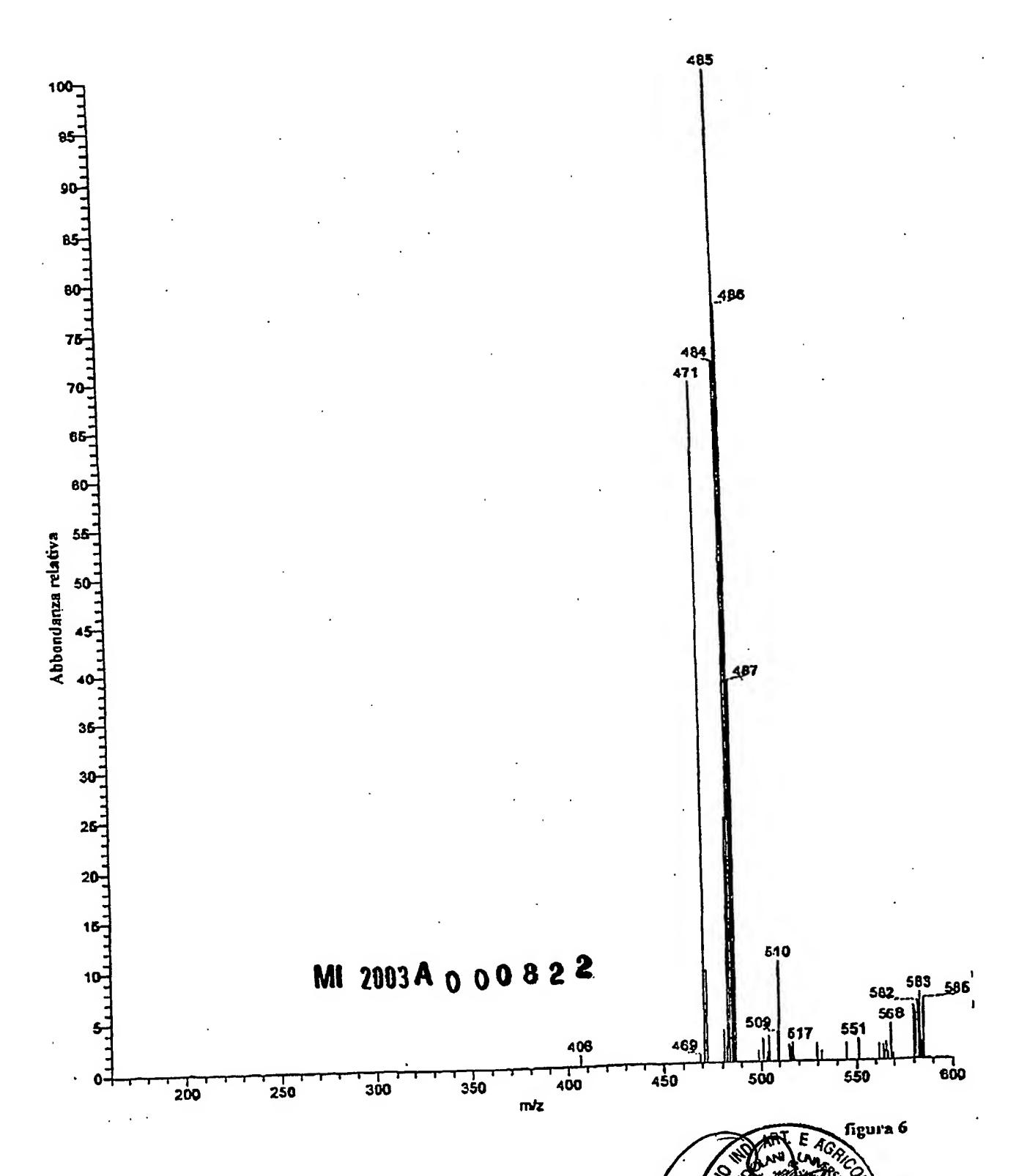
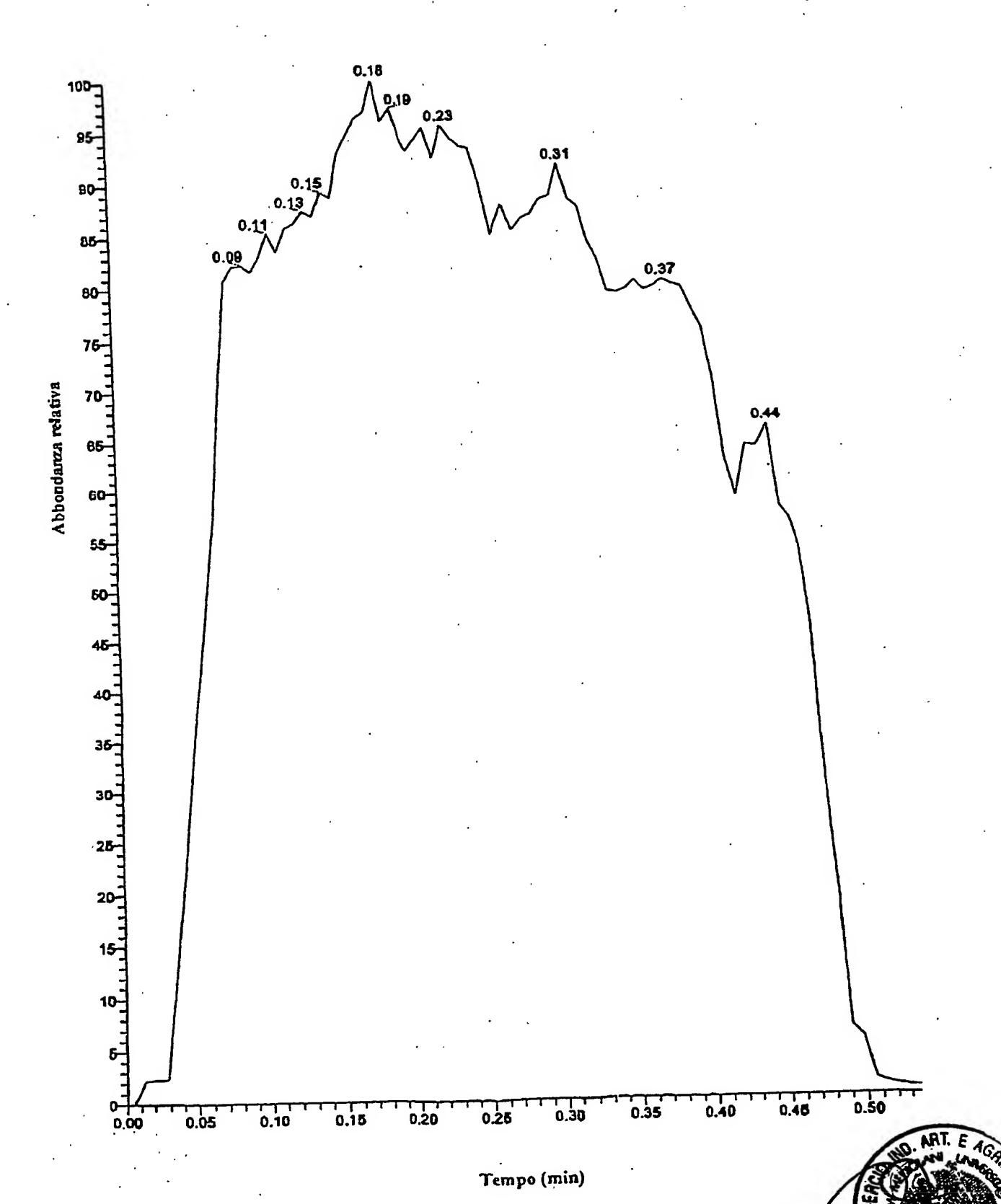


figura 5

NOTARBARTOLO REFEVASI S.p.A.

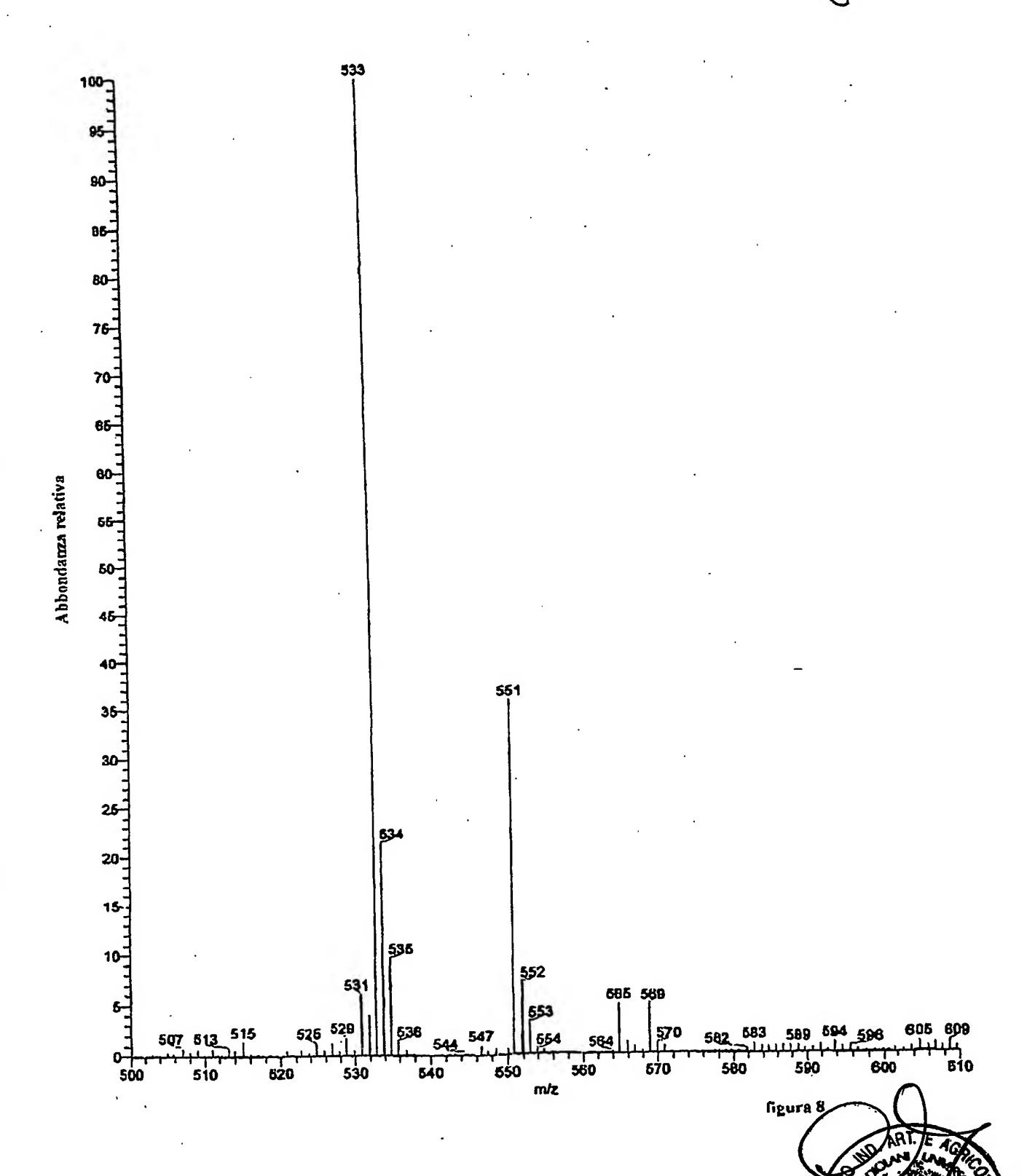


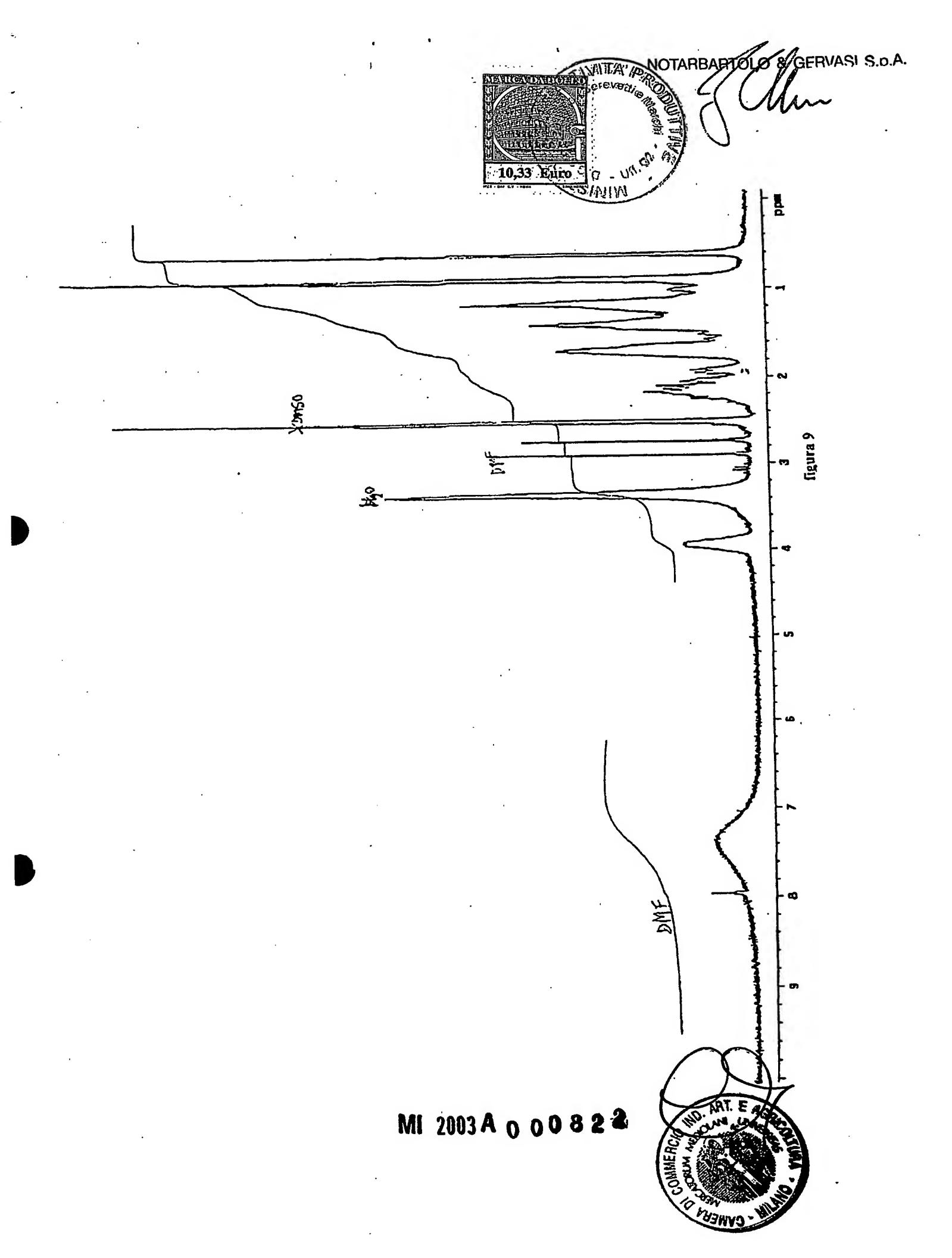
NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

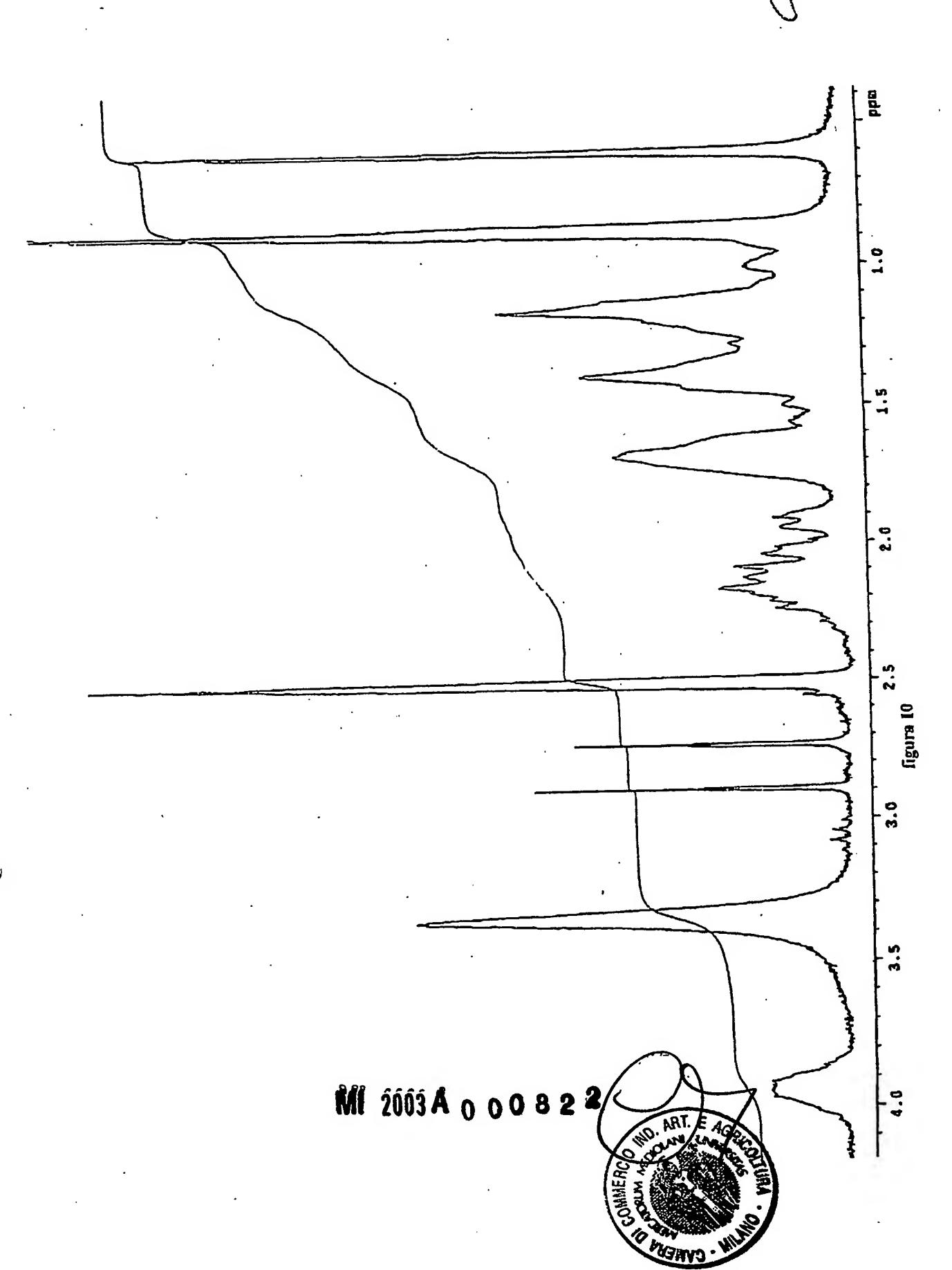


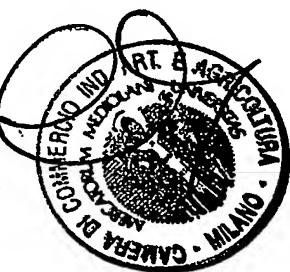
MI 2003 A 0 0 0 8 2 2

figura/









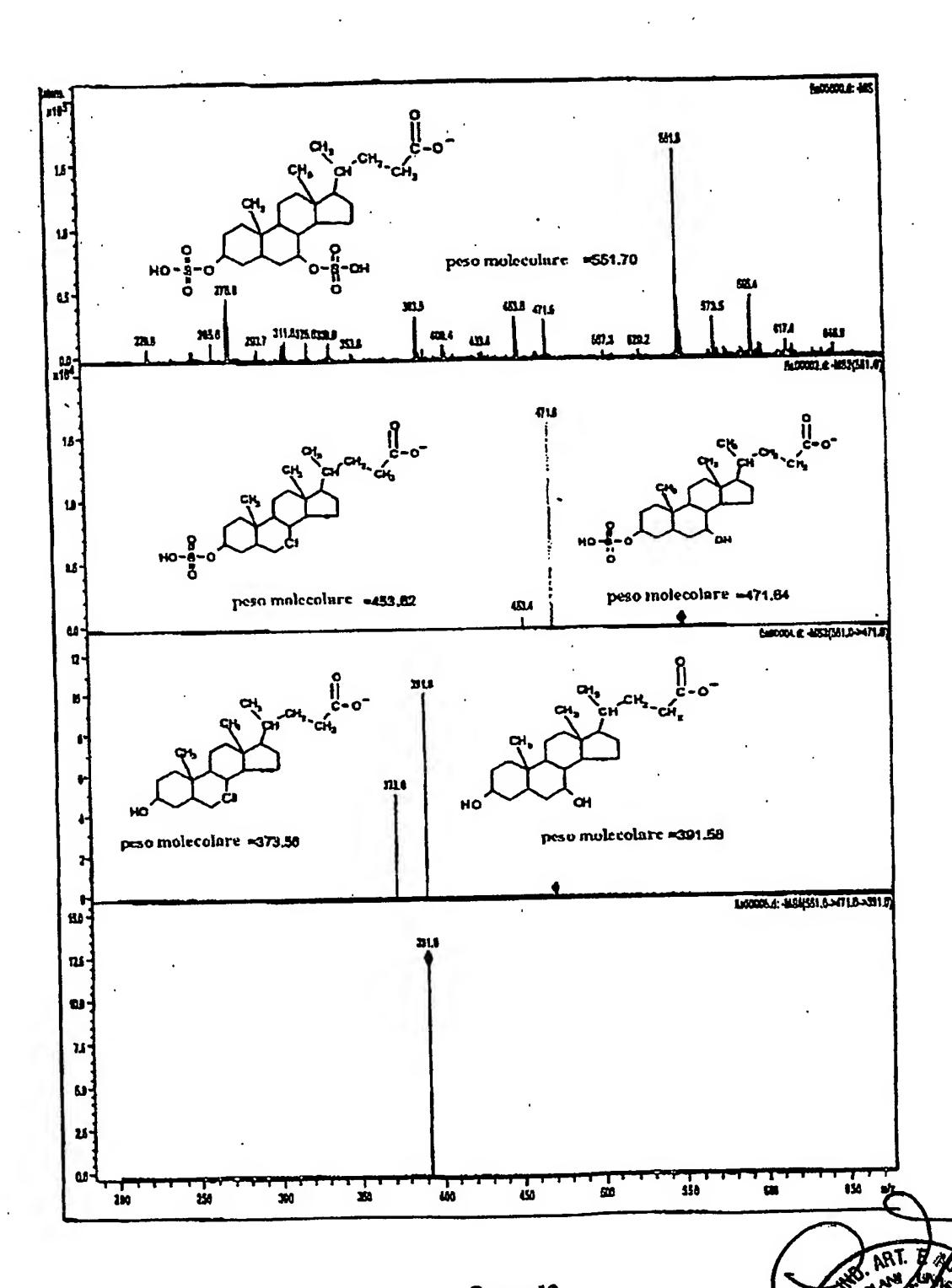


figura 12

NOTARBARTOLO & GERVASI S.D.A.

